

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THESE

N°

1142

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

par

LEISER-SIEDLISKIER Joseph

Né le 29 Février 1912, à Jaslo (Pologne)

LES SULFAMIDÉS
DANS LE TRAITEMENT DES
MÉNINGITES PURULENTES

Président : M. AUBERTIN, Professeur,

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

LEISER - SIEDLISKIER Joseph

Né le 29 Février 1912, à Jaslo (Pologne)

LES SULFAMIDÉS
DANS LE TRAITEMENT DES
MÉNINGITES PURULENTES

Président : M. AUBERTIN, Professeur,

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1940



LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.
DELARUE	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS,	Anatomie pathologique.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL ..	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.

HUGUENIN	Anatomie pathologique.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		FEY	
CHEVALLIER ..		GATELLIER	
DONZELOT		de GAUDART ..	
DUVOIR		d'ALLAINES ..	
GASTINEL		LEVEUF	
LAROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
SEZARY			
	MM.		
	EGALLE	Clinique obstétricale.	
	METZGER		
	PORTES		
	VIGNES		

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE ET A MON PERE

*Bien faible témoignage de
mon profond amour filial
et de ma reconnaissance.*

A MES BEAUX-PARENTS

*En témoignage de mon
affection.*

A MA FEMME

Camarade d'études

*Témoignage de mon
amour infini.*

A MA BELLE-SŒUR M. POTASS

Docteur en Droit de l'Université de Riga

*Dont l'amitié à mon
égard ne s'est jamais dé-
mentie.*

A TOUTE MA FAMILLE ET A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBERTIN

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de Thérapeutique

*Qui m'a fait le grand
honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse.*

Hommage respectueux.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR G. LÉVY

Médecin Assistant de l'Hôpital de la Pitié

*En témoignage de vive
gratitude pour les précieux
conseils qu'il m'a prodigués.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE
DE MEDECINE ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE
ET DE L'HOPITAL CIVIL DE REIMS

A MES AMIS LES DOCTEURS A. EIREW,
B. WULFSTAT, D. DJOURDJITCH

A MADEMOISELLE JEANNE VOUGA
ET A
MONSIEUR ET MADAME RENE FRANÇOIS

*Qu'ils trouvent ici l'ex-
pression de notre sincère
amitié.*

A TOUS MES AMIS DE PARIS,
DE REIMS ET DE CHARENTE

Les sulfamidés dans le traitement des méningites purulentes

INTRODUCTION

En raison de la carence actuelle du traitement des méningites purulentes par les méthodes biologiques, la chimiothérapie sulfamidée est devenue le traitement spécifique de ces affections.

Alors que les résultats de la sérothérapie anti-méningococcique dans la méningite cérébro-spinale étaient loin d'être satisfaisants (surtout depuis 1923), la sérothérapie dirigée contre les méningites à streptocoques et à pneumocoques a complètement échoué et la guérison en était exceptionnelle.

Nous nous proposons de tracer ici de façon très sommaire l'historique de ces produits, leur glorieuse entrée dans la thérapeutique anti-infectieuse, entrée riche de succès et d'espoirs.

Devant le grand nombre de publications, notes et observations cliniques et expérimentales, nous nous bornerons à citer un nombre très réduit d'observations cliniques qui confirmeront le succès de cette thérapeutique dans les méningites purulentes à streptocoques, à pneumocoques, à méningocoques. Les méningites à staphylocoques étant rares, nous n'avons pu trouver d'observations récentes dans la littérature. Cependant nous rapportons un cas de guérison par les sulfamides

d'une méningite spinale cloisonnée à staphylocoques que nous avons observé avec notre Maître le Docteur G. LÉVY, dans le service du Professeur AUBERTIN, à l'hôpital de la Pitié.

Ensuite, après avoir résumé les lignes générales du traitement, nous terminerons ce travail par l'essai d'en tirer des conclusions. "

HISTORIQUE

La chimiothérapie antibactérienne par les sulfamides se rattache au vaste chapitre de la chimiothérapie antiinfectieuse. Les difficultés du traitement de certaines infections et particulièrement des streptococcies par les méthodes immunothérapiques (séro- ou vaccinothérapie curative), par la protéinothérapie (choc) et même par les agents chimiques antiseptiques connus, ont suscité d'essayer des nouveaux produits chimiques.

En présence des résultats heureux obtenus par la chimiothérapie dans la plupart des infections parasitaires ou à virus, on a essayé d'appliquer la même chimiothérapie contre les infections streptococciques, mais sans succès.

Le premier corps réellement efficace contre le streptocoque fut découvert par KLARER et MIETSCH en 1932. C'est le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine ou prontosil, produit synthétique, matière colorante rouge, possédant une fonction azoïque. Il est inactif *in vitro*.

Ce n'est qu'en février 1935, que G. DOMAGK expérimenta cette substance et prouva qu'elle était capable de guérir la streptococcie expérimentale de la souris. Son coefficient chimiothérapique étant très supérieur à l'unité $\left(\frac{T \text{ dose tolérée}}{C \text{ dose curative}} > 1 \right)$ il était facile de l'utiliser en thérapeutique.

Cette découverte eut un grand retentissement et le produit attira vite l'attention des chimistes français et étrangers.

Des recherches poursuivies dans le monde entier et surtout en France par FOURNEAU et ses collaborateurs aboutirent à la synthèse de toute une série des produits dont la principale fonction est une fonction soufrée et dont l'action est analogue ou même supérieure à celle du Prontosil ou Rubiazol I.

Bientôt on a constaté que tous ces corps avaient non seulement une action antistreptococcique, mais aussi une action antimicrobienne polyvalente, capable d'influencer le pneumocoque, le méningocoque, le gonocoque, le staphylocoque et d'après certains auteurs le melitocoque, colibacille, le b. typhique, etc.

Le premier de ces produits créé en France fut le *Rubiazol II*, corps coloré en jaune ocre, ayant une fonction azoïque. C'est le carboxy-sulfamido-chrysoïdine ou azoïque de GIRARD et GLEY qui a sur le Rubiazol I ou Prontosil l'avantage d'être moins irritant pour l'estomac, grâce à la fonction carboxyl.

Ce produit est extrêmement actif dans l'érysipèle et permet même de guérir quelques méningites à streptocoques (*Annales d'Oto-Rhino-Laryngologie*, février et sept. 1936).

Aujourd'hui, tant en France qu'à l'étranger, on semble préférer le para-amino-phenyl sufamide 1162 F à tous les autres, dans le traitement des méningites à streptocoques (DEVERNOIX, *Thèse de Paris*, 1938) et à méningocoques. .

C'est un corps soufré dont FOURNEAU a fait la synthèse avant la découverte des produits précédents, et qu'on considère, depuis les travaux de TRÉFOUEL, NITTI et BOVER, comme le noyau actif de toute cette

série de corps. En 1935, en effet, ces auteurs s'aperçurent que ce corps, beaucoup plus simple que les précédents, avait exactement les mêmes propriétés bactéricides antistreptococciques. Comme ce n'était plus un corps coloré, mais blanc (peu soluble), donc sans fonction azoïque, ils émirent l'hypothèse que l'action bactéricide est due non pas à la fonction azoïque (qu'on a jusqu'alors considérée comme indispensable), mais à la fonction sulfamide.

Les corps à fonction azoïde étant actifs grâce à la réduction qu'ils subissent dans l'organisme et à la rupture de leur molécule au dépens de la fonction azoïque $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{N} = \text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$ qui met en liberté la fonction sulfamide : $\text{SO}^2 - \text{NH}^2$.

Vient ensuite le benzène-amino-benzène-sulfamide ou 46 RP. ou septazine qui est un dérivé benzylé du 1162 F, et qui, ainsi que le rubiazol, ne semble être actif que par sa fonction paraamidophenylsulfamide se libérant dans l'organisme.

Mais à l'heure actuelle on sait que l'adjonction à un noyau benzénique non seulement d'une fonction sulfamide $\text{SO}^2 \text{NH}^2$, mais d'une autre fonction soufrée : fonction sulfonée SO^2 ou fonction sulfoxyl SO , donne naissance à un corps bactéricide actif.

C'est ainsi qu'on a fait la synthèse de toute une série de corps nouveaux.

— *Le di-para-acetyl phénil-sulfone* ou *rodilone* ou 1399 F, ayant les mêmes propriétés bactéricides que les sulfamides.

— *L'alpha paramino-phényl-sulfamido-pyridine* ou *Dagénan* ou 693, introduits tout récemment en thérapeutique (WHILBY, mai 38).

Néanmoins, le para-amino-phényl-sulfamide 1162 F occupe la première place dans le traitement des mé-

ningites purulentes à streptocoques, méningocoques et accessoirement à pneumocoques. Dans les pneumococcies, les résultats obtenus avec le 1162 F n'étant pas entièrement satisfaisants, on utilise de préférence le Dagénan ou 693 depuis que WHITBY montra son action élective contre le pneumocoque et son avantage d'être moins toxique que les dérivés précédents.

PRONOSTIC AVANT LA CHIMIOThERAPIE ET ACTUEL DES MENINGITES PURULENTES (A STREPTO, PNEUMO, MENINGOCOQUES)

Jusqu'à l'avènement de la chimiothérapie sulfamidée, le pronostic des méningites à streptocoques était extrêmement grave et considéré comme fatal.

Des statistiques des différents auteurs français et étrangers, il résulte que la survie était de 3 0/0 à peine : dans une statistique portant sur 482 cas, DROYER ne relève que 8 cas de guérison. (Cité par MOULONGUET, PIQUET et DELOBEL dans le Rapport sur les méningites otogènes, *Soc. Franç. d'Oto-Rhino-Laryngologie*, 1935.)

HUBERT, sur une centaine de cas observés, n'a eu qu'une guérison. (*Presse Méd.*, 14 mai 38, p. 771.)

Les statistiques de GRAY, de TRASCHSLER et de JOHN'S. Hopkins Hopital, confirment la gravité particulière de cette affection qui, de l'avis de tous, se termine par la mort dans 97 0/0 des cas. (R. MARTIN, *Soc. Méd. Hop.*, Paris, 24-6-1938.)

Actuellement, grâce aux progrès de la chimiothérapie antistreptococcique, le pronostic de ces méningites est complètement modifié et l'on peut dire aujourd'hui que la guérison est de règle.

Quant à la méningite cérébro-spinale méningococcique, son pronostic paraissait être rendu moins sévère par la sérothérapie. La mortalité variable suivant les

époques était d'environ 30 0/0, d'après les statistiques relativement heureuses de FLEXNER, LÉVY, DOPTER, NETTER, etc. Mais depuis 1923, on a opposé à ces statistiques des cas de graves insuccès. TEISSIER en France, BUCHANAU, PETERS, en Angleterre, accusent une mortalité de 80 % et plus. De nombreux auteurs ne voient dans la sérothérapie aucun avantage sur les ponctions lombaire sans introduction de sérum. En 1934, LEMIERRE note, dans le département de la Seine, une mortalité de 47 0/0, par méningite cérébro-spinale, malgré des conditions particulièrement favorables à l'identification des méningocoques et à l'application précoce d'une sérothérapie spécifique.

Depuis 4 ans, les espoirs fondés sur la chimiothérapie sulfamidée se réalisent de plus en plus, cette thérapeutique s'étend aussi aux méningococcies. Des nombreux cas de guérison enregistrés avec les azoïques, le 1162 F, le 693 (DAGENAN), associés ou non à la sérothérapie affirment leur succès toujours grandissant.

Les méningites purulentes à pneumocoques, identiques aux précédentes au point de vue pronostic, la guérison en était exceptionnelle.

La sérothérapie y a été tentée aussi, mais sans succès, malgré l'emploi des sérums spécifiques I, II, III, etc., et du sérum polyvalent de l'Institut Pasteur.

Mêmes échecs de la vaccinothérapie (le pneumocoque ne conférant pas d'immunité après la première atteinte) et de la chimiothérapie par les sels d'argent, l'urotropine, le salicylate de soude, les diverses matières colorantes, l'optoquine, etc.

L'introduction dans la thérapeutique des dérivés sulfamidés a transformé le pronostic des méningites à pneumocoques comme celui des méningites à strepto et méningocoques.

ACTION DES SULFAMIDES DANS LES MÉNINGITES
PURULENTES A STREPTOCOQUES

Ces méningites, rarement primitives, le plus souvent secondaires à des infections otiques ou naso-pharyngées, et dont le pronostic était jadis si grave, guérissent aujourd'hui dans la majorité des cas par les dérivés sulfamidés.

Le premier en date, la carbony-sulfamido-chrysoïdine ou azoïque de GIRARD (Rubiazol), a donné en France et à l'étranger plusieurs cas de guérison (CAUSSÉ, LOISEAU et GISSELBRECHT, *An. d'Oto-Laryng.*, févr. 1936, ROUGET et VAIDIE, *An. d'Oto-Lar.*, sept. 36, etc.), mais il y a eu aussi des cas d'échecs, où le malade mourut malgré l'introduction du produit par la voie intra-rachidienne. (LE MÉE et SALOMON, *An. d'Oto-Lar.*, oct. 1936.)

En France, plusieurs observations ont été publiées.

La première, rapportée par R. MARTIN et A. DELAUNAY (*Presse Méd.*, 6 oct. 1937) :

R... Henri, âgé de 8 ans 1/2, est amené à l'hôpital Pasteur le 1^{er} mai 1937, avec le diagnostic de méningite cérébro-spinale. Le laboratoire montra qu'il s'agissait d'une méningite purulente à streptocoques, et bien que l'enfant fût dans un état désespéré et en plein coma, le sulfamide administré par voie buccale à la dose de 1 gr. 50, puis de 2 gr., puis 3 gr. par jour, amena en quelques jours une guérison complète. Cette méningite primitive en apparence, secondaire vraisemblablement à une simple rhino-pharyngite non compliquée d'otite, fut

complètement guérie en une dizaine de jours avec une dose très faible de 1162 F (25 grammes en tout).

Pendant 7 mois, l'enfant se porta fort bien et reprit sa vie normale.

Le 8 janvier 1938, à la suite d'un simple rhume, il fut pris à nouveau de fièvre à 40° et d'un syncrome méningé indiscutable, confirmé par une P.L. qui donna un L.C.R. purulent. Cette P.L. pratiquée 24 heures après l'administration de sulfamide, ne permit pas de mettre en évidence des streptocoques dans le liquide C.R., il est néanmoins vraisemblable d'admettre qu'il s'est agi d'une rechute de méningite à streptocoques. L'enfant a, comme la première fois, guéri très rapidement, en 10 jours, par l'absorption de sulfamide par la bouche.

OBSERVATION 2. (MM. PINARD et MADURO, *Ann. Médico-Chirurgicales*, mars 1938.)

Il s'agit d'une femme de 32 ans, traitée pour syphilis active et erythrodermie arsenicale. A la suite d'une otite grippale, une mastoïdite se déclare, qui est opérée à la troisième semaine. Au cours de l'opération, la dure-mère est atteinte, il y a légère érayure qui ne paraît pas pénétrante.

Le lendemain, la température est à 40°, raideur de la nuque. La P.L. montre un liquide louche avec réaction cytologique abondante et présence de streptocoques décelée par culture.

Le malade reçoit alors 6 comprimés par jour de rubiazol et 6 comprimés de septazine. Après 3 jours de ce traitement, son état ne s'est pas amélioré; le syndrome méningé est très marqué, la température est élevée et le L.C.R. est purulent.

On prescrit alors 5 gr. par jour de 1162 F. On obtient amélioration rapide, chute de la température, disparition des germes dans le L.C.R.

La malade guérit en quelques jours.

OBSERVATION 3. (MM. BRULÉ, HILLEMAND, WOLINETZ, Mme SCHIFF-WERTHEIMER, *Soc. méd. des Hôp.*, juin 38.)

Il s'agit d'un cas d'arachnoïdite aiguë opto-chiasmatique (consécutive à un phlegmon de l'amygdale), suivie d'une méningite à streptocoques et guérie par le 1162 F.

Mme V..., 32 ans, entre dans le service le 10 mai 1938, pour une céphalée très intense et temp. à 38°. A l'examen, absence des signes cliniques, pas de contractures nettes, très légère raideur de la nuque, réflexes normaux. Mais à l'examen oculaire on constate une *hémianopsie gauche homonyme*.

Une P.L. donne un liquide clair : pression 40 au Claude, 240 éléments par mm³ dont 90 0/0 des lymphocytes et 10 0/0 des polynucléaires, albumine 0 gr. 85. (*Réaction lymphocytaire.*)

Le 13 mai au soir, la température s'élève à 40°. On constate alors des signes cliniques de méningite aiguë : torpeur, raideur de la nuque, signe de Kernig.

Une seconde ponction lombaire pratiquée le 14 mai ramène un liquide purulent verdâtre : 500 éléments par mm³ dont 95 0/0 de polynucléaires altérés, albumine : 2 gr. 20. On trouve de nombreux cocci Gram positif, et les cultures montreront qu'il s'agit de streptocoques hémolytiques.

Il existe un herpès marqué au niveau de la conque de l'oreille gauche et plus discret à la lèvre inférieure.

On institue aussitôt un traitement par le 1162 F. Le 13 mai : 6 gr. par voie buccale; le 14 : 5 gr.

La température tend à diminuer, mais la torpeur persiste, la céphalée s'accroît, l'état général reste médiocre.

Le 16 mai, le L.C.R. est trouble : 500 éléments, 85 0/0 de polynucléaires, dont quelques-uns altérés, rares cocci.

Albumine : 1 gr. 10. Le 15 et le 16 mai, le 1162 F est donné à la dose de 4 gr. par jour, puis, à partir du 17 mai, 3 gr. par jour.

Le 18 mai, l'amélioration est nette, la céphalée et la torpeur ont diminué. Un nouvel examen oculaire révèle la persistance de l'hémianopsie et de la réaction hémioptique, mais en outre l'existence d'un scotome central.

Le 20 mai, l'état s'aggrave, les signes de méningite retrouvent toute leur intensité, la torpeur reprend. Le 21 mai, une 4^e P.L. montre un liquide louche très riche en polynucléaires (400 élém. par mm³ dont 70 0/0 de polynucl. et 30 0/0 de mononucléaires). Albumine : 1 gr. 10, pas de germe à l'examen direct, culture négative.

On se décide alors à injecter par voie intra-rachidienne 5 cc. d'une solution à 0 gr. 80 0/0 de 1162 F, en plus de la dose de 3 gr. par jour par la bouche.

Après une amélioration, une rechute se produit encore.

Le 23 mai, injection I.R. de 10 cc. de la solution de 1162 F (8 cgr.). Le liquide C.R. est trouble : 70 0/0 de poly, 30 0/0 de mononucléaires, absence de microbes, culture négative.

Depuis lors l'amélioration apparaît et s'accroît : la temp. tombe à 37-38°, la céphalée et les signes méningés s'amendent et il y a aussi amélioration au point de vue oculaire.

Mais le 2 juin, il se produit une reprise de température à 38°5 avec céphalée, malgré la persistance du traitement par 1162 F par voie buccale à dose de 3 gr. par jour. Le liquide C.R. est encore trouble : 500 éléments par mm³ dont 85 0/0 poly et 15 mononucléaires.

Albumine : 1 gr. 10, absence de germes.

On pratique une 3^e injection intra-rachidienne de 10 cc.

de 1162 F (8 cgr.) et l'état général s'améliore dès lors; la température redevient normale, et à partir du 6 juin la malade peut être considérée comme convalescente.

Le 16 juin on note une disparition bilatérale du scotome central; il ne persiste de l'hémianopsie homonyme gauche qu'un rétrécissement léger de deux hémichamps gauches portant surtout sur le quadrant supérieur. Des radiographies des sinus et des trous optiques n'ont rien montré d'anormal.

Les auteurs de cette observation soulignent entre autres l'influence du para-amino-phényl-sulfamide sur cette méningite à streptocoques (65 gr. en 28 jours per os) et l'intérêt de l'introduction du médicament dans le liquide C.R. (20 cgr. en 3 injections), qui a décidé de la guérison. Ils insistent sur l'amélioration de l'arachnoïdite, qui dans la règle générale évolue vers la cécité en quelques mois, et de l'hémianopsie qui s'est amendée au bout de 3 semaines (et qu'il est rare de voir régresser).

Pendant le traitement, aucun accident toxique n'a été observé, sauf une légère anémie à 3.000.000 de globules rouges.

ACTION DANS LES MENINGITES CEREBRO-SPINALES A MENINGOCOQUES

L'application de la thérapeutique sulfamidée dans le traitement des méningites à méningocoques est basée sur les travaux expérimentaux confirmés par les résultats cliniques.

BUTTLE, GRAY, STEPHENSON démontrent l'efficacité des sulfamidés dans les infections méningococciques expérimentales de la souris.

BRAUHAM et ROSENTHAL démontrent expérimentalement que l'association de la sérothérapie et de la chimiothérapie était plus efficace que chacun de ces deux traitements instaurés isolément.

MARSHALL a étudié le passage du sulfamide absorbé par voie buccale dans le liquide C.R., où sa concentration est un peu inférieure à celle dans le sang, mais suffisante.

Les résultats cliniques sont fort intéressants. SCHWENTKER (avril 1937) ayant traité 11 cas de méningite à méningocoques avec le sulfamide par voie I.R. et S.C., a obtenu 10 guérisons remarquables par la rapidité avec laquelle le L.C.R. fut stérilisé (48 heures en moyenne). Des résultats analogues furent publiés par PROOM et BUTTLE (*Lancet*, 13 mars 37) et d'autres.

En France, ARMAND-DELILLE et WEIL-HALLÉ ont rapporté deux observations de formes sévères de

méningococcie B chez un nourrisson et chez un enfant de 4 ans, guéris par le sulfamide par voie buccale. La stérilisation du L.C.R. fut obtenue en 48 heures.

A. MARQUEZY, Ch. LAUNAY et Mlle MAGE rapportent à la *Soc. Méd. des Hôp.* (14 oct. 1938) deux cas de guérison des méningites cérébro-spinales à méningocoques traitées exclusivement par le 1162 F, *sans* sérothérapie associée.

OBSERVATION 4. Un enfant de 13 ans entre à l'hôpital Bichat le 3 *juillet* 1938, pour céphalée.

Examen : raideur de la nuque, P.L. montre un liquide louche avec nombreux polynucléaires et lymphocytes, méningocoque B.

Le 4 *juillet*, il est transporté à Claude-Bernard avec température 39° 7, raideur de la nuque, signe de Kernig intense, pharynx rouge, arthralgies.

On lui administre immédiatement 1 gr. de 1162 F per os. Une P.L. 3 heures après ramène un liquide louche, albumine 0 gr. 96, présence du méningocoque à l'examen direct.

La culture du L.C.R. est positive le lendemain, mais moins riche que la première. L'hémoculture est négative, on trouve du méningocoque dans le prélèvement pharyngé.

On administre 0 gr. 50 de 1162 F toutes les deux heures.

Le 5 *juillet*, température à 38° 6, les signes méningés persistent. L.C.R. moins trouble, la culture est négative. (Le malade a déjà absorbé 6 gr. de sulfamide par la bouche.)

On fait une injection I.R. de 20 cc. de solution à 0,8 0/0 de 1162 F et on continue le sulfamide par V.B. 7 gr. par jour.

Du 6 au 10 juillet on fait tous les jours des P.L. suivies d'injections I.R. de 1162 F (10, 10, 8, 4 cc.) et on maintient la dose de 7 gr. par jour « per os ». Le L.C.R. s'éclaircit.

Le 10 juillet, la température est à 37° depuis 3 jours, l'amélioration est évidente, les signes méningés ont disparu.

On cesse les injections I.R. et les P.L., mais on continue le 1162 F par la bouche à 7 gr. par jour.

Le 11 juillet, on est surpris de trouver dans le L.C.R. du méningocoque à l'examen direct.

Le 12 juillet, le liquide C.R. est clair, stérile (examen direct et culture).

Du 13 au 18 juillet on fait tous les jours des P.L. suivies d'injection I.R. de 1162 F, mais dès lors le liquide reste stérile.

Le malade sort le 6 août complètement guéri.

En résumé : méningite cérébro-spinale chez un enfant de 13 ans traitée et guérie uniquement par le 1162 F « per os » et par voie intra-rachidienne.

La dose totale est de 90 gr. de 1162 F « per os » (7 gr. par jour pendant la première semaine, puis les 12 jours suivants doses décroissantes) et 117 cc. de solution à 0,8 0/0 (0 gr. 936) en injections I.R. tous les jours pendant les 15 premiers jours.

OBSERVATION 5, rapportée par Mme ZAGDOMI et Mlle CEMISCHEN (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 nov. 1938).

Il s'agit d'un enfant de 16 mois pesant 9 kg. 600 qui entre dans le service le 20 septembre 1938 pour état fébrile et vomissements.

Antécédents : rougeole compliquée de broncho-pneumonie en janvier 1938.

A l'entrée, la température étant 38° 3, gorge rouge, absence des signes méningés ni vomissements, on fait le diagnostic de rhino-pharyngite.

Le 21 : vomissements, un peu de raideur de la nuque, pas de Kernig. La P.L. donne un liquide purulent et on injecte immédiatement par voie I.R. 2 cc. d'une solution à 0,8 0/0 de 1162 F. En même temps on administre par la bouche 2 gr. de sulfamide (4 comprimés par jour, 1/4 de comprimé toutes les 1 h. 1/2).

Le 22, le syndrome méningé s'accroît : signe de Kernig, raideur de la nuque, strabisme, état demi-comateux, mouvements carphologiques. La température est 39° 2. L'enfant reçoit 5 cc. de sulfamide en I.R. 1 gr. 50 par la bouche et 0 gr. 50 en suppositoires.

On poursuit ce traitement pendant 12 jours sans dépasser la dose de 10 cc. par voie I.R.

Le 23, l'état général s'améliore, la température tombe à 37° 5, le strabisme régresse, les vomissements et la raideur s'amendent.

A partir du 25 septembre, l'apyrexie est complète.

Le 28, il n'y a plus aucun signe méningé.

Le L.C.R. suit de près l'évolution clinique de la maladie.

La 1^{re} P.L. montre un liquide purulent avec 350 éléments. Albumine 1 gr. 74, sucre presque disparu, à l'examen direct on a trouvé la présence du méningocoque; l'identification a montré qu'il s'agissait du méningocoque B.

La 2^e P.L., 22 septembre, montre encore la présence de germes à l'examen direct, mais la culture pousse difficilement, le sucre réapparaît dans le L.C.R. Le 24 septembre, la réaction cellulaire augmente, mais les jours suivants le liquide s'éclaircit.

Les 26 et 28, le L.C.R. est clair, la réaction cellulaire diminue (200 puis 110 éléments), albumine 0 gr. 60, rares méningocoques.

Le 1^{er} octobre le L.C.R. est stérile, on poursuit encore le traitement jusqu'au 4 octobre, puis on diminue les doses à 1 gr., 0 gr. 50 per os.

Le 6 octobre on arrête le traitement; *le 7 octobre* le L.C.R. est normal.

Le 11 octobre, l'enfant quitte l'hôpital, bien portant, pesant 9 kg. 750.

Le 27 octobre, l'enfant est en parfait état et pèse 10 kg. 150.

Le traitement a duré 16 jours, la dose totale était de 28 gr. 5 par voies buccale et rectale et 0 gr. 42 par voie I.R. La dose quotidienne était de 0 gr. 20 par kilo de poids. Le traitement a été bien supporté, sans aucun incident.

Dans la plupart des cas les auteurs ont été frappés par la rapidité d'amélioration clinique et bactériologique ainsi que de la guérison rapide et sans séquelles. sans la nécessité de recourir à la sérothérapie.

Ces résultats heureux sont confirmés par les statistiques.

ABBAS-AMER, dans une statistique datant de mai 1938 (Egypte), rapporte 27 cas de méningite cérébro-spinale méningococciques.

Sur 7 cas traités par le sérum polyvalent seul, il relève 6 décès (86 0/0 de mortalité).

Sur 20 cas traités par l'association sérothérapie-sulfamide, il note 5 décès (dont 2 nourrissons); mortalité : 25 0/0.

L'auteur insiste sur l'amélioration rapide en 24 heu-

res (4 malades comateux sont sortis du coma 24 heures après le début du traitement).

La statistique publiée en juillet 1938 par MURAZ, CHIRLE et QUEGUINIER sur 397 cas observés au Niger français pendant l'épidémie de 1937-38, est plus concluante encore..

49 cas traités par le sérum seul : mortalité, 22,5 0/0.

23 cas traités par le sérum + sulfamides : 2 décès; mortalité : 8,7 0/0.

39 cas traités par le sulfamide *per os* précédé d'une injection intra-rachidienne de sulfamide : 6 décès; mortalité : 15,4 0/0.

10 cas traités par le sulfamide *per os* précédé de 2 inj. I.R. de sulfamide : 10 guérisons.

271 cas traités par le sulfamide *per os* seulement : 29 décès; mortalité : 10,7 0/0.

La simple comparaison du pourcentage des guérisons observées par le sérum et les sulfamides met tout de suite en évidence la supériorité des sulfamides.

Enfin une statistique tout à fait récente de G. MURAZ et H. CHIRLE : Traitement de « Brousse » de la méningite cérébro-spinale (Niger français) par les sulfamides et le carboxy-sulfamido-chrysoïdine (Rubiazol). (*Presse Médicale*, 6 sept. 1939.)

Cette statistique porte sur 120 cas diagnostiqués par P.L. et on a trouvé des diplocoques Gram négatif, traités par les différents médicaments spécialisés..

Sur 50 malades traités par Lysococcine : 2 décès.

Sur 57 malades traités par Septoplix (4 à 9 compr. à 60 cgr..) : 3 décès.

Sur 9 malades traités par Dagénan (4 à 9 compr. à 0 gr. 30) : 0 décès.

Sur 4 malades traités par Rubiazol : 0 décès.

A la suite de ces résultats, il semble actuellement que l'emploi exclusif des sulfamides dans le traitement des méningites cérébro-spinales à méningocoques puisse être envisagé.

La conduite du traitement, le médicament, la voie d'introduction, le taux nécessaire de concentration du produit dans le L.C.R. sont les mêmes que pour les méningites purulentes à streptocoques.

LES MENINGITES A PNEUMOCOQUES ET LES SULFAMIDES

ACTION DU 693 OU PRO-AMINO-PHÉNYL SULFAMIDO- PYRIDINE (DAGENAN)

Les résultats du traitement des pneumococcies et des méningites à pneumocoques par le 1162 F étaient déjà assez satisfaisants, lorsqu'en mai 1938, WHITBY, en Angleterre, a sorti le 693 et démontré expérimentalement son action antipneumococcique toute particulière. Ce corps a d'ailleurs une action polyvalente contre le gonocoque, le streptoc., le staphylocoque, etc.

Nous étudierons l'action de ce corps seul ou associé à l'1162 F dans les méningites à pneumocoques dont on connaît le pronostic fatal avant cette thérapeutique.

Les premières observations de méningites à pneumocoques traitées et guéries par le 693 sont publiées en Angleterre par REID et DYKE (*Lancet*, 10 sept. 1938) et ROBERTSON (*Lancet*, 24 sept. 1938).

OBSERVATION 6. Une enfant de 7 ans est hospitalisée le 13 juillet 1938 avec délire, strabisme, raideur de la nuque, signe de Kernig; température : 39° 4, respiration : 42; pouls : 142. La ponction lombaire donne un liquide trouble, verdâtre, où l'on trouve de rares pneumocoques. Le lendemain la culture est positive.

Le 14 juillet, on institue le traitement par le 693 avec une dose initiale de 1 gr., et ensuite 0 gr. 5 toutes les 4 heures. Douze heures après le début du traitement les chiffres du pouls, de la température et de la respiration avaient diminué, mais l'état restait grave.

Le 15 juillet, l'enfant délirait encore et avait un herpès labial. On continua l'administration du 693 et les P.L.

Le 16, la malade semblait plus consciente et légèrement mieux. Comme elle montrait de la cyanose, on réduisit la dose de 693 à 0 gr. 50 toutes les 6 heures. La P.L. donna un liquide presque clair.

Le 17, l'amélioration continuait, la P.L. donnait un liquide presque clair et stérile (pas de pneumocoques à la culture).

Le 24 juillet on arrêtait l'administration du 693.

Le 16 août, l'enfant quittait l'hôpital complètement guérie.

La dose totale était de 22 gr. 50.

L'auteur fait remarquer que plusieurs cas de guérison ont été obtenus tout récemment par la sulfanilamide, mais dans aucun on n'a noté une amélioration aussi rapide.

OBSERVATION 7. Un enfant de 14 ans entre le 21 août avec céphalée, vomissements, fièvre et tous les signes de méningite sévère. P.L. montre un liquide franchement purulent et hypertendu dans lequel on trouve le pneumocoque. Plus tard apparaît un strabisme marqué.

On injecte aussitôt après l'admission 40.000 unités de sérum et 20 cc. de soluseptazine par voie I.R. On répète la soluseptazine 8 heures après. Le lendemain, il y a un léger changement.

On commence l'administration du 693 : 2 gr. le

1^{er} jour, 1 gr. 50 le 2^e jour, 1 gr. le 3^e, 0 gr. 50 ensuite.

L'état du malade s'améliore rapidement; la température redevient normale moins de 24 h. après la 1^{re} dose, 48 heures après l'enfant peut s'alimenter, la céphalée a disparu, la diplopie persiste, mais l'enfant peut lire.

Le L.C.R. reste stérile le 3^e jour du traitement; le 5^e jour il est clair, contenant 40 éléments par mm³; le 12^e jour on n'y trouve que 7 cellules.

L'enfant quitte l'hôpital 4 semaines après le début de la maladie, complètement guéri.

Le seul fait inexpliqué fut au 3^e jour du traitement une brusque hématurie qui cessa en 2 jours.

OBSERVATION 8, rapportée par CUNNINGHAM (*Lancet*, 12 nov. 1938).

Il s'agit d'une femme de 47 ans présentant une méningite pneumococcique (type D). Le traitement est commencé par le para-amino-phényl-sulfamide : 2 gr. pour la 1^{re} prise, puis 1 gr. 50 toutes les 4 heures. La modification de l'état est peu sensible; on essaie alors le lendemain le 693 en donnant 2 gr. à midi, 1 gr. 50 ensuite toutes les 4 heures.

Les jours suivants l'amélioration se produit, lente mais définitive; les cultures du liquide C.R. restent stériles.

Le traitement est interrompu au 8^e jour; pendant plusieurs semaines il persiste de la céphalée (sinusite possible), mais on ne trouve pas de pneumocoques dans lesensemencements du nez et de la gorge; puis la guérison se précise.

L'auteur insiste sur la rareté des cas de guérison des méningites pneumococciques. Il signale que FINLAND, BROWN et RAUTH, à Boston, ont eu avec le 1162 F 6 gué-

risons sur 10 cas. Il rappelle le cas de ROBERTSON et d'autres guéris rapidement par le 693.

En France, plusieurs cas de guérison de méningites à pneumocoques ont été publiés, dont voici quelques-uns plus récents :

OBSERVATION 9, rapportée par CAUSSADE, NEIMAN, THOMAS et KYRIACOPOULOS (*Rev. Méd. Nancy*, 15 févr. 1939).

Il s'agit d'un nourrisson de 14 mois, pesant 10 kilos, convalescent de coqueluche et d'otite bilatérale, atteint d'une pneumonie du sommet droit et de méningite purulente (vomissements, torpeur, raideur de la nuque, signe de Kernig, L.C.R. purulent et hypertendu).

On injecte immédiatement 20 cc. de solution à 0,8 0/0 de 1162 F et on fait avaler 1 comprimé de Dagénau (693).

Le lendemain l'état s'améliore, la température est à 37° 9.

L'examen du L.C.R. montre des leucocytes altérés et des diplocoques lancéolés encapsulés. Les jours suivants on continue la sulfamidothérapie associée: 20 cc. de solution de 1162 F I.R. et 2 gr. de 693.

L'état général s'améliore rapidement. A partir du 3^e jour la température tombe définitivement, les signes pneumoniques du sommet droit disparaissent, l'enfant s'alimente normalement.

Le L.C.R., qui était franchement purulent à la 2^e P.L., s'éclaircit rapidement et devient limpide au 6^e jour.

On cesse les injections de 1162 F, mais on continue l'administration du 693 en diminuant progressivement ses doses dès le 10^e jour. 25 jours après le début de la maladie, tous les signes ont disparu et on arrête le traitement. 15 jours plus tard l'enfant, parfaitement rétabli, quitte l'hôpital.

Les doses de 1162 ont été faibles : 120 cc. de solution à 0,8 0/0 (0 gr. 96) en comparaison avec celles du 693 (28 gr. 50), et devant cette disproportion jointe à la supériorité expérimentale du 693, les auteurs sont amenés à croire à l'action prépondérante de ce dernier produit.

La tolérance a été parfaite. L'enfant n'a présenté à aucun moment de la cyanose ni des vomissements, malgré ces doses massives et prolongées.

OBSERVATION 10. MM. MOULONGUET et J. LEMOYNE (*Annales d'Oto-Laryngologie*, mai 1939), rapportent un cas de guérison de la méningite à pneumocoques par la sulfamido-pyridine (693).

Mme B..., 41 ans, subit le 17 décembre 1938 une intervention endonasale justifiée par une ethmoïdite suppurée. 48 heures après l'intervention apparaît une céphalée frontale accompagnée d'un certain degré de somnolence. On ne constate pas de contractures.

Le 20 au soir la température est à 38°, le 21 au matin à 40°. Les signes méningés sont évidents, la P.L. donne un liquide trouble fourmillant de pneumocoques. On donne 9 gr. de 693 per os.

Le 22, la température tombe à 38°, la céphalée diminue ainsi que la raideur de la nuque. Le L.C.R. est moins louche et ne contient plus de germes, la culture est négative. On prescrit 3 gr. de Dagénau par voie buccale et 1 gr. par voie I.M.

Le 23 et le 24 la température est à 37° 1, les signes méningés ont complètement disparu.

Le 26, le L.C.R. montre encore une légère réaction à polynucléaires; il est stérile.

Le 10 janvier 1939 la malade quitte l'hôpital.

Les auteurs sont frappés par la rapidité extraordinaire

de l'amélioration clinique coïncidant avec la disparition en 24 heures du pneumocoque dans le L.C.R. Ils soulignent la nécessité d'administrer des doses massives d'emblée : 6 à 9 gr. semblent suffisants pour obtenir une concentration utile dans le liquide C.R.

LES MENINGITES A STAPHYLOCOQUES

C'est une des affections très rares. Sur 623 cas de méningites dues à d'autres germes que le méningocoque ou le BK, NÉAL et d'autres relèvent :

214 cas de méningite pneumococcique.

205 — de méningite streptococcique.

118 — de bacille d'influenza.

56 — divers ou associations.

30 — seulement à staphylocoque.

(CAWTHORNE, *Europe Méd.*, mai 1939.)

J. JACOBÉE, dans sa thèse, rapporte une dizaine d'observations des méningites à staphylocoques et insiste sur la rareté de cette affection. Les signes cliniques sont ceux de toutes les méningites.

Le diagnostic est confirmé par :

1) La présence des staphylocoques dans le LCR.;

2) Le stade septicémique qui précède la localisation méningée.

Dans le service du Professeur AUBERTIN, nous avons observé, avec M. le Docteur LÉVY, un cas de méningite spinale cloisonnée à staphylocoques, guérie par le sulfamide.

OBSERVATION 11. Mme PAC... Eugénie entre dans le service pour une paraplégie. Le 27 juillet 1938 est appa-

rue une névralgie sciatique. La douleur était assez vive pour empêcher le sommeil. Ces douleurs ont persisté pendant tout le mois d'août. La malaçie est traitée par des injections I.M. de novocaïne. Dans la nuit du 29 au 30 août, en voulant se lever, elle a senti ses jambes se dérober sous elle et a dû se coucher. Rapidement la paralysie est devenue complète. A ce moment les douleurs cessent, mais la malade ressent des fourmillements dans les deux jambes et a l'impression que ses jambes sont gonflées. Le 31 août la malade est transportée dans le service.

Comme antécédents, la malade a eu en février 1937 une angine phlegmoneuse traitée par une injection de propidon, puis en août et septembre 3 furoncles successifs.

A son entrée la malade présente une paraplégie flasque. Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis, le réflexe cutané plantaire se fait en extension de 2 côtés. La sensibilité reste normale.

La température est à 40° 4, la malade est abattue, la rétention d'urine est complète.

Une P.L. ramène du pus où l'on trouve des cocci Gram négatifs.

A l'examen d'urines prélevées par sondage, on trouve quelques cocci en amas et en courtes chaînettes.

On institue des injections intra-rachidiennes de sulfamide d'abord tous les jours, puis tous les 2 jours, précédées de lavages des espaces sous-arachnoïdiens (2 aiguilles à P.L. placées à différentes hauteurs).

On administre par voie buccale 8 comprimés de néococyl pendant les 3 premiers jours, puis 6 compr.; on fait de l'eurotropine I.V. tous les jours.

Les résultats étaient rapides. Dès le 1^{er} septembre la température, qui était à 40° 4, descend à 38°, et se main-

tient ensuite à partir du 5 septembre entre 37° 5 et 38°.

La rétention d'urine a cessé le 3 septembre et la malade peut uriner normalement.

La motilité a commencé à reparaitre aux membres inférieurs le 2 septembre et les jours suivants la force musculaire revient peu à peu. Cependant, les réflexes tendineux restent toujours abolis.

Le liquide C.R., qui au début était purulent, s'éclaircit rapidement; le 17 septembre la P.L. est blanche. On diminue la dose de sulfamide à 4 comprimés, puis à 3.

A partir du 10 septembre on fait de l'anatoxine staphylococcique.

La force musculaire est revenue en partie, elle est plus grande à droite qu'à gauche.

Le 28 septembre on institue la radiothérapie lombaire et on suspend l'administration de sulfamide. Le 11 octobre, P.L. blanche. Le 15 octobre, la marche étant à peu près normale, la malade quitte le service.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Le traitement des méningites purulentes en général se résume à l'administration d'emblée de hautes doses de sulfamides et ceci d'une façon prolongée pour éviter les rechutes.

Ce traitement comporte généralement 2 phases :

1° *Traitement du début* massif et continu, *véritable traitement d'attaque* où il faut agir vite et fort, a pour but d'établir le plus tôt possible une concentration du médicament dans le sang et surtout dans le L.C.R. suffisante pour enrayer la progression de la maladie.

2° *Traitement d'entretien*, commence en général 5 ou 6 jours après le début, quand l'amélioration s'accroît, quand le liquide C.R. est stérile, et la concentration du sulfamide y est suffisante. Il consiste à cesser les injections I.R. du médicament et à continuer son administration par voie buccale à doses plus faibles, puis décroissantes. .

Pour réaliser les buts du traitement d'attaque, il faut le plus souvent recourir à plusieurs voies d'introduction.

La voie buccale est la plus importante et la plus simple et peut suffire à elle seule, mais si à cause de vomissements elle devient impossible (chez l'enfant), on peut introduire le médicament par voie rectale ou même intra-musculaire.

La voie intra-rachidienne doit toujours être utilisée dès le début, après avoir retiré par P.L. un L.C.R. louche, et avant même l'identification du germe.

POSOLOGIE. — MODE D'ADMINISTRATION.

VOIE BUCCALE.

Dans le traitement d'attaque, les doses pour l'adulte sont de 6 à 10 gr. par 24 heures, chez l'enfant 0 gr. 15 à 0 gr. 20 par kilogramme de poids et par 24 heures. Le produit s'éliminant rapidement, il y a intérêt de fractionner les doses, pour que l'organisme soit constamment imprégné par le sulfamide.

Aussi la dose journalière doit-elle être administrée en 8 à 12 prises par 24 heures, en raison d'une prise toutes les 3 ou 2 heures. On peut aussi faire absorber le médicament le jour toutes les 2 heures, la nuit toutes les 3 heures.

Par la voie intra-rachidienne, l'administration doit être quotidienne pendant les premiers jours. Le médicament de choix pour la voie I.R. est le 1162 F.

Après avoir retiré par P.L. 10 à 20 cc. du L.C.R. (suivant l'âge et la gravité de la maladie), on injecte une quantité égale d'une solution de sulfamide (1162 F) à 0,85 0/0 préalablement tiédie au bain-marie. Ces injections sont parfaitement tolérées et n'ont jamais provoqué le moindre accident.

Intérêt du dosage du sulfamide dans le L.C.R. — Pour que le 1162 F agisse, il faut que sa concentration dans le L.C.R. soit au moins égale à 4 mgr.

p. 100 cc. Le taux de concentration varie selon les malades et la phase de l'affection. Il est fonction de la perméabilité des méninges au sulfamide.

Le dosage du sulfamide dans le L.C.R., le sang et les urines est facile et rapide (il est basé sur les réactions de diazotation de la fonction amine et transformation en matière colorante) et donne des précieux renseignements pour la conduite du traitement. Si le taux de 4 mgr. p. 100 cc. du L.C.R. n'est pas atteint au bout de quelques jours du traitement, c'est que les doses administrées ont été trop faibles et il ne faut pas hésiter à les augmenter.

Si, au contraire, les chiffres trouvés sont élevés, 5, 6, parfois 7 mgr., les doses prescrites ont été suffisantes, les méninges laissent bien filtrer le produit et, dans ce cas, on pourra diminuer légèrement les doses de sulfamide.

Le dosage peut aussi nous renseigner sur le pronostic de l'affection. Ainsi on admet que les malades ayant une bonne perméabilité des méninges au 1162 F et chez qui on trouve dans le L.C.R. 6 ou 7 mgr. de sulfamide p. 100 cc., guérissent rapidement, tandis que ceux chez qui on trouve à peine 4 mgr. sont plus longs à se rétablir.

Le traitement d'entretien qui sera basé sur l'état du malade, sur l'étude du L.C.R. et de concentration du médicament, comporte l'administration par voie buccale de doses plus faibles, 4 à 6 gr. par jour chez l'adulte et 0 gr. 10 par kg. chez l'enfant.

Si l'amélioration se poursuit et la réaction cellulaire du L.C.R. s'amende, on peut diminuer progressivement les doses du sulfamide, et espacer les P.L. faites uniquement pour contrôler l'amélioration cyto-logique du L.C.R. Quand celui-ci devient normal, on peut arrêter le traitement.

La durée totale du traitement est de 2 à 6 semaines.

Ainsi tracé d'une façon schématique, ce traitement s'applique à toutes les méningites purulentes, mais il convient de signaler quelques particularités très importantes.

Ainsi s'il s'agit d'une méningite otogène (streptococcique) il est indispensable de traiter le foyer causal (traitement chirurgical d'otite ou de mastoïdite).

Dans les méningites cérébro-spinales il y a avantage d'associer la sérothérapie à la sulfamido-thérapie. Les P.L. répétées réalisent en outre le drainage et l'évacuation du liquide purulent.

Enfin dans les méningites à pneumocoques, il est intéressant de souligner l'action conjuguée de deux produits les plus efficaces : le 1162 F par voie I.R., le 693 par voie buccale.

Le traitement adjuvant doit être aussi réduit que possible. Il faut surveiller le bon fonctionnement de l'intestin par des lavements et l'huile de paraffine, ne jamais donner de sulfate de soude ou de magnésie. On surveillera la diurèse en faisant boire le malade des boissons sucrées ou par le sérum glucosé hypertonique, on combattra l'acidose par le bicarbonate de soude (3 à 6 gr. par jour) et les boissons alcalines. On mettra le malade au régime lacto-fructo-végétarien. Les aliments contenant du soufre : œufs, champignons, sont proscrits (danger de sulfhémoglobinémie).

Incompatibilités médicamenteuses : les sulfates, les arsenicaux, les sels d'or, l'antipyrine, pyramidon, les sels de mercure.

CONCLUSIONS

1° Le pronostic des méningites purulentes était autrefois très sévère. La mortalité dans les méningites à streptocoques et à pneumocoques était de 97 0/0 environ et dans les méningites cérébro-spinales à méningocoques elle était assez élevée malgré la sérothérapie.

2° Ce pronostic a été renversé par l'introduction de la thérapeutique sulfamidée et aujourd'hui les cas d'échec sont aussi rares qu'autrefois les cas de guérison.

3° En présence de toute méningite purulente on doit immédiatement instituer le traitement par les sulfamidés (comme jadis la sérothérapie), sans attendre les résultats du laboratoire. Car le malade ainsi traité a tout à gagner et rien à perdre.

4° *Le traitement* doit être conduit de façon correcte selon les règles acquises par l'expérimentation et la clinique. Il comporte un traitement massif au début (*traitement d'attaque*) et un *traitement d'entretien*.

a) *Le traitement d'attaque* doit arrêter la progression de la maladie et faire régresser les lésions et les symptômes cliniques correspondants. Ces résultats seront atteints par la réalisation rapide d'une *concentration élevée du sulfamide* dans le liquide C.R. (au moins 4 mgr. p. 100 cc.) et son maintien continu et prolongé.

On obtiendra cette concentration par l'introduction

simultanée du médicament par la voie buccale et I.R. à doses d'emblée massives.

Les doses quotidiennes dans ce traitement d'attaque seront : *par voie buccale* (ou rectale) : 6 à 10 gr. de 1162 F ou de 693 pour adultes et 0 gr. 15 (à 0 gr. 20) par kilog pour un enfant. *Ces doses seront fractionnées* en 8 à 10 prises, car l'élimination du produit est rapide.

Par voie rachidienne, 10 à 20 cc. de solution à 0,85 0/0 de 1162 F (après avoir retiré la quantité égale du L.C.R.) jusqu'à stérilisation du L.C.R.

b) *Le traitement d'entretien.* Malgré l'amélioration remarquable on poursuivra le traitement par la voie buccale seule et à doses plus faibles : 3 à 6 gr. chez l'adulte, 0 gr. 10 par kilog chez l'enfant. On l'arrêtera progressivement, dès que la guérison sera complète.

Ce traitement sera basé sur l'évolution clinique et l'étude du liquide C.R. Il doit empêcher les rechutes et assurer la guérison.

5° Le dosage du sulfamide dans le liquide C.R. a un intérêt primordial, il indique les doses nécessaires et renseigne sur le pronostic.

6° Si ces règles sont observées, les résultats sont surprenants. L'amélioration se produit très rapidement. Au bout de 36 à 48 heures, la température descend de 40° aux alentours de 38°, les raideurs diminuent, le malade reprend sa lucidité. C'est une véritable résurrection. Parallèlement dans le L.C.R. les germes disparaissent au bout de 24 heures (à l'examen direct) et après 3 à 4 jours les cultures sont stériles. Le L.C.R. s'éclaircit rapidement (en 4 à 5 jours), la réaction cellulaire et l'albumine diminuent, le sucre augmente.

7° *La tolérance* est parfaite dans la grande majorité des cas et surtout chez le nourrisson. L'incident le plus

fréquent et le plus impressionnant, la *cyanose du début*, ne contre-indique pas la continuation du traitement; elle cède spontanément.

Il est prudent toutefois de pratiquer une numération globulaire et de surveiller la diurèse (pour éviter la concentration trop forte du sulfamide dans le sang).

8° *Traitement adjuvant.* On donnera des boissons alcalines pour combattre l'acidose et l'intolérance gastrique, des boissons sucrées ou le sérum glucosé pour faciliter la diurèse, les lavements et l'huile de paraffine pour assurer le bon fonctionnement de l'intestin.

Les purgatifs salins (SO^4Na^2 , SO^4Mg) seront *proscrits* de même que l'antipyrine, le pyramidon, les arsenicaux, les sels d'or et de mercure. L'anémie sera combattue par les extraits de foie, le protoxalate de fer et si nécessaire par des transfusions sanguines.

Vu

Le Doyen :
TIFFENEAU

Vu

Le Président de la Thèse :
AUBERTIN

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ARMAND-DELILLE (P.), LESTOCQUOY (Ch.), PAILLAS (J.-P.) et TIFFENEAU (R). — La sérothérapie et les éléments nouveaux du traitement de la méningite cérébro-spinale. La chimiothérapie. (*An. Méd.-Chir.*, mars 1938.)
- CAWTHORNE (Terence). — La chimiothérapie des méningites et en particulier des méningites d'origine otique et nasale. (*Europe Méd.*, 25 mai 1939.)
- M^{me} TRÉFOUEL (J.), NITTI (F.) et BOVET (D.). — Le mode d'action du para-amino-phényl-sulfamide et des dérivés azoïques dans les septicémies streptococciques expérimentales. (*Presse Méd.*, 7 juin 1937.)
- BENDA, PALAZZOLI et ORENSTEIN. — Les sulfamidés. (*Le Docum. Méd.*, févr. 1939.)
- DUBOST et DUREL. — Pathogénie de la cyanose observée au cours de la chimiothérapie antibactérienne par les dérivés organiques de soufre. (*Ann. de Méd.*, juin 1939.)
- DEVERNOIX (R.). — Pronostic et traitement des méningites septiques otogènes par le para-amino-phényl-sulfamide. (*Thèse de Paris*, 1938.)
- WEIL-HALLÉ, MAYER (J.), TIFFENEAU (R.). — Méningite cérébro-spinale chez un nourrisson. Guérison par le 1162 F. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 oct. 1937.)

- MURAZ, CHIRLE, QUEGUINIER. — Essais comparés de traitement de la méningite cérébro-spinale dans les régions coloniales rurales (Niger français). (*Presse Méd.*, 16 juill. 1938.)
- BRULÉ, HILLEMAND, WOLINETZ, M^{me} SCHIFF-WERTHEIMER. (*Soc. Méd. Hôp.*, 18 juin 1938.)
- MARTIN (R.). — Traitement des méningites purulentes par le 1162 F. (*Soc. Méd. Hôp.*, 24 juin 1938.)
- DEBRÉ (R.), MARIE (J.), OMBREDANNE (M.), THIROLOIX (P.) et GRENET (P.). — Traitement des méningites streptococciques par le para-amino-phényl-sulfamide. (*Soc. Méd. Hôp.*, 24 juin 1938.)
- HUBERT (C.). (*Presse Méd.*, 14 mai 1938.)
- MARTIN (R.) et DELAUNAY (A.). (*Ann. Méd.-Chir.*, N° 3, 1938.)
- DELILLE (A.), LESTOCQUOY, TIFFENEAU (R.). (*Soc. Méd. Hôp.*, 29 oct. 1938.)
- MURAZ, CHIRLE. (*Presse Méd.*, 6 sept. 1939.)
- CAUSSADE, NEIMAN, THOMAS et KYRIACOPOULOS. (*Rev. Méd. Nancy*, 15 févr. 1939.)
- MARQUEZY, LAUNAY (Ch.) et M^{lle} MAGE. (*Soc. Méd. Hôp.*, 14 oct. 1938.)
- HARVIER et PERRAULT. — Chimiothérapie sulfamidée. (*Paris Méd.*, 11 déc. 1937.)
-

24 11 11